

日本国特許庁

31.10.00

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年11月10日

REC'D 15 DEC 2000

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第319108号

出願人

Applicant(s):

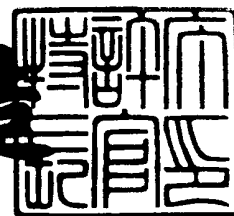
住友製薬株式会社

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年12月 1日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3099258

【書類名】 特許願

【整理番号】 132649

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 47/04

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府茨木市蔵垣内 1 丁目 3 番 4 5 号 住友製薬株式会社  
社内

    【氏名】 佐野 明彦

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府茨木市蔵垣内 1 丁目 3 番 4 5 号 住友製薬株式会社  
社内

    【氏名】 梶原 匡子

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府茨木市蔵垣内 1 丁目 3 番 4 5 号 住友製薬株式会社  
社内

    【氏名】 前田 弘雄

【特許出願人】

    【識別番号】 000183370

    【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100107629

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 中村 敏夫

    【電話番号】 06-6466-5214

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 056546

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9710701

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 薬物放出製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 疎水性高分子からなる担体中に、少なくとも次の（a）、（b）または（c）に示す組み合わせの粒子が分散してなる生体内埋め込み製剤；  
（a）有効成分を含有する粒子、炭酸塩を含有する粒子、および該炭酸塩と水溶液中で反応して二酸化炭素を発生させる物質を含有する粒子、  
（b）有効成分および炭酸塩を含有する粒子、ならびに該炭酸塩と水溶液中で反応して二酸化炭素を発生させる物質を含有する粒子、  
（c）炭酸塩を含有する粒子、ならびに該炭酸塩と水溶液中で反応して二酸化炭素を発生させる物質および有効成分を含有する粒子。

【請求項 2】 有効成分が難溶性物質または不溶性物質である請求項 1 記載の製剤。

【請求項 3】 不溶性物質が生ワクチンまたは不活化ワクチンである請求項 2 記載の製剤。

【請求項 4】 疎水性高分子が生体内非分解性高分子である請求項 1 ～ 3 のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 5】 疎水性高分子がシリコーンである請求項 4 記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬および動物薬の薬効持続化を目的とした、徐放性製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

疎水性高分子を製剤担体に用いて有効成分を徐放化し、薬効の持続化、副作用の軽減、投与回数の減少などを目指す研究が行われている。これらの検討において有効成分の放出速度の制御は重要な課題の一つであり、製剤の形態や構造の工夫、添加剤の使用などが試みられている（US 3,279,996、Contraception, 27(5)

,483-495,1983、公開特許公報昭和55年第45694号、公開特許公報昭和62年第174007号、WO 95/17881号公報)。

#### 【0003】

特に水に対して難溶性である有効成分を疎水性高分子中に分散させた生体内埋め込み製剤の場合、周囲の体液に対する溶解度が低いために、単位時間当たりの放出量が少なく、十分な薬効を発現できない場合がある。このように高分子に分散させることで極度に放出速度が低下した製剤について、鉱物油やグリセロール、アルコールなどを添加剤として用いることによって放出速度を調節する方法が報告されている(Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.,14, 223-224(1987)、Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.,12, 145-146(1985)、公開特許公報昭和55年第100315号)。これらの方法は、難溶性物質を鉱物油、グリセロール、アルコールのような両親媒性溶媒もしくは有機溶媒と共に疎水性高分子中に分散させることで難溶性物質の溶解度を高め、放出量を増大させることを狙ったものである。しかし、このような従来技術による製剤では、難溶性物質と添加剤と疎水性高分子の組み合わせにより効果がまちまちであり、適用可能範囲に限度がある。

#### 【0004】

一方、例えば生ワクチンや不活化ワクチンなどのような、有機溶媒にも水にも溶解しない有効成分の場合は、上記の技術で疎水性高分子から放出可能かどうかについては知られていなかった。

#### 【0005】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、有効成分の放出速度の制御を行うことのできる新規な構成の生体内埋め込み製剤を提供することを目的とする。

#### 【0006】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、従来の溶解度を高めることによる放出促進には適用可能範囲に限度があると考え、製剤内部から有効成分を押し出す力を物理的に発生させるといふ新しい発想に至り、鋭意研究を行った結果、疎水性高分子から有効成分を徐

放する場合に適用可能な、全く新しい放出制御技術を完成するに至った。即ち、炭酸塩を含有する粒子と該炭酸塩と水溶液中で反応して二酸化炭素を発生させる物質を含有する粒子を有効成分とともに疎水性高分子中に含有させる方法である。本技術は有効成分の種類によらず適用可能であるが、特に難溶性物質や不溶性物質に対して有用である。

本発明は次の製剤に関する。

- [1] 疎水性高分子からなる担体中に、少なくとも次の (a)、(b) または (c) に示す組み合わせの粒子が分散してなる生体内埋め込み製剤；
- (a) 有効成分を含有する粒子、炭酸塩を含有する粒子、および該炭酸塩と水溶液中で反応して二酸化炭素を発生させる物質を含有する粒子、
- (b) 有効成分および炭酸塩を含有する粒子、ならびに該炭酸塩と水溶液中で反応して二酸化炭素を発生させる物質を含有する粒子、
- (c) 炭酸塩を含有する粒子、ならびに該炭酸塩と水溶液中で反応して二酸化炭素を発生させる物質および有効成分を含有する粒子。

[2] 有効成分が難溶性物質または不溶性物質である [1] 記載の製剤。

[3] 不溶性物質が生ワクチンまたは不活化ワクチンである [2] 記載の製剤。

[4] 疎水性高分子が生体内非分解性高分子である [1] ～ [3] のいずれかに記載の製剤。

[5] 疎水性高分子がシリコンである [4] 記載の製剤。

#### 【0007】

本発明の製剤は生体内に投与後、体液が浸潤して炭酸塩を含有する粒子と該炭酸塩と水溶液中で反応して二酸化炭素を発生させる物質を含有する粒子の少なくとも一方が溶解して反応することにより、製剤内部で二酸化炭素ガスを発生する。ガスが製剤外部へ抜け出ようとする圧力は、製剤中に存在する有効成分の放出を促進する。従って本発明では、有効成分の体液に対する溶解度とは関係なく、放出速度を促進することができるので、不溶性物質に対しても適用可能である。

#### 【0008】

より具体的には、(1)製剤を生体内に投与し体液が浸潤すると、製剤中の炭酸塩を含有する粒子と該炭酸塩と水溶液中で反応して二酸化炭素を発生させる物質を含有する粒子の少なくとも一方が体液に溶解し、両者が反応して二酸化炭素ガスが発生すること、および(2)二酸化炭素ガスによる圧力で、製剤中に分散している有効成分が製剤外へ押し出されること、を特徴とし、これにより有効成分の放出が促進される。またガスによる圧力で、製剤担体中に微小なクラックを形成することで、製剤中への水の浸潤速度が速まることによっても有効成分の放出が促進される。従って特に放出速度の遅い難溶性物質や不溶性物質の放出促進に有用である。本発明では、炭酸塩と該炭酸塩と水溶液中で反応して二酸化炭素を発生させる物質の組み合わせや含量を選択することによりガスの発生量と発生速度を変化させ、有効成分を製剤外に押し出す圧力およびクラック形成を調節できるので、有効成分の放出速度を制御することができる。

## 【0009】

なお、後で説明するように炭酸塩との組み合わせで用いられる「該炭酸塩と水溶液中で反応して二酸化炭素を発生させる物質」の代表的なものは酸であるので、以下必要に応じ「酸等の物質」と略する。

## 【0010】

従って、本発明の製剤に於いて有効成分、炭酸塩および酸等の物質は、疎水性高分子からなる担体中に次の(a)、(b)または(c)に示すどの組み合わせで存在していてもよいことになる：

(a) 有効成分を含有する粒子、炭酸塩を含有する粒子、および酸等の物質を含有する粒子、

(b) 有効成分および炭酸塩を含有する粒子、ならびに酸等の物質を含有する粒子、

(c) 炭酸塩を含有する粒子、ならびに酸等の物質および有効成分を含有する粒子。

通常炭酸塩はアルカリ性、酸等の物質は酸性であるので、有効成分のpH安定性を考慮してこれらの組み合わせを選択できる。

## 【0011】

有効成分を含有する粒子、炭酸塩を含有する粒子、酸等の物質を含有する粒子、有効成分および炭酸塩を含有する粒子、ならびに酸等の物質および有効成分を含有する粒子（総称して以下必要に応じ「有効成分等を含有する粒子」と略する）は、それぞれ有効成分、炭酸塩、酸等の物質、有効成分および炭酸塩、ならびに酸等の物質および有効成分のみからなるものであってもよいし、また一種もしくは複数の生理学的に許容される賦型剤、安定化剤、可溶化剤、保存剤、無痛化剤などの添加物を含有してもよい。

## 【0012】

それぞれの有効成分等を含有する粒子は固体の粉末に成形できるものであれば特に限定されない。また、投与対象となる動物（好ましくは哺乳類）またはヒトの体温において製剤中で固体の粒子であればよく、具体的には少なくとも動物またはヒトの通常の体温よりも1℃程度高い温度で固体の粒子であるものが挙げられるが、治療する病気が特に高熱を伴うものであるときには通常の体温よりも高い温度で固体の粒子である必要がある。

## 【0013】

動物またはヒトの通常の体温よりも少なくとも1℃程度高い温度を具体的に例示すれば、ヒトに投与する製剤に於いては通常38℃が、高熱を伴う病気に使用する製剤では43℃が、動物（例えば犬、猫、豚、牛など）に投与する製剤に於いては通常40℃が、高熱を伴う病気に使用する製剤では45℃が挙げられる。

動物の体温は例えば臨床家畜内科診断学（中村良一著、養賢堂、第3次増訂改訂 訂正第2版 昭和57年）に記載されているのでこのような文献を参照して固体の粒子であるべき最低限の温度は決めることができる。

上記の体温を考慮すれば、有効成分等を含有する粒子は50℃で固体の粒子であれば多くの場合動物またはヒトに適用できることがわかる。

## 【0014】

疎水性高分子としては生体適合性であれば特に限定されず、それらのうち一種のみを単独で、あるいは2種以上を組み合わせ使用しても良い。疎水性高分子は、大別して生体内非分解性のものと生体内分解性のものがあり、以下に例を示すがこれらに限定されるものではない。生体内非分解性疎水性高分子の例として



は、シリコン、エチレンビニル酢酸共重合体、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリウレタン、ポリアクリレート、ポリメタクリレートなどがあげられる。好ましくはシリコン、さらに好ましくは、サイラストイック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750、あるいはダウ コーニング（登録商標） MDX-4-4210 メディカルグレード エラストマーなどが用いられる。生体内分解性疎水性高分子の例としては、ポリ乳酸グリコール酸共重合体（PLPG）やポリ乳酸などのポリエステル、ポリアミノ酸、ポリ酸無水物などがあげられる。

## 【0015】

炭酸塩は、生理学的に許容され、かつ酸等の物質と水溶液中で反応して二酸化炭素を発生するものであれば特に限定されないが、一般的には酸性条件下で反応して二酸化炭素を発生するものが挙げられる。具体的には炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸アンモニウム、炭酸リチウムなどがあげられるが、これらに限定されるものではない。好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムが使用される。また、それらのうち1種のみを単独で、あるいは2種以上を混合して使用しても良い。

## 【0016】

上記炭酸塩と水溶液中で反応して二酸化炭素を発生させる物質（酸等の物質）は、生理学的に許容され、かつ炭酸塩と反応して二酸化炭素を発生するものであれば特に限定されない。具体的には酸が挙げられ、より具体的にはクエン酸、酒石酸、リンゴ酸、グルコン酸、フマル酸、イタコン酸、フタル酸、乳酸、アスコルビン酸などの有機酸、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウムなどの無機酸の塩、ホウ酸などの無機酸などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。好ましくはクエン酸および酒石酸が使用される。また、それらのうち1種のみを単独で、あるいは2種以上を混合して使用しても良い。

## 【0017】

また、炭酸塩と酸等の物質は少なくともどちらか一方が水溶性である必要がある。

## 【0018】

有効成分は、生理学的に許容されるものであれば特に限定されないが、好ましくは難溶性物質もしくは不溶性物質が使用される。難溶性もしくは不溶性物質のうち1種のみを単独で、あるいは2種以上を混合して使用しても良い。また難溶性物質と水溶性物質、不溶性物質と水溶性物質、もしくは難溶性、不溶性、および水溶性物質の組み合わせで使用しても良い。

## 【0019】

ここでいう難溶性とは、水に対する溶解度が低いことを意味し、具体的には、例えば第13改正日本薬局方（1996年）の表現でいうところの水に対する溶解性が、殆ど溶けない（溶質1gまたは1mLを溶かすに要する溶媒量が10,000mL以上）、あるいは極めて溶けにくい（溶質1gまたは1mLを溶かすに要する溶媒量が1,000mL以上10,000mL未満）、あるいは溶けにくい（溶質1gまたは1mLを溶かすに要する溶媒量が100mL以上1,000mL未満）性状が挙げられる。

## 【0020】

難溶性物質の例としてはアベルメクチン、イベルメクチン、スピラマイシンなどの抗生物質、アモキシリン、エリスロマイシン、オキシテトラサイクリン、リンコマイシンなどの抗菌剤、デキサメタゾン、フェニルブタゾンなどの抗炎症剤、レボチロキシンのホルモン剤、パルミチン酸デキサメタゾンやトリアムシノロンアセトニドや酢酸ハロプレドンなどの副腎皮質ステロイド、インドメタシン、アスピリンなどの非ステロイド抗炎症薬、プロスタグランジンE<sub>1</sub>などの動脈閉塞治療剤、アクチノマイシンやダウノマイシンなどの制ガン剤、アセトヘキサミドなどの糖尿病用剤、エストラジオールなどの骨疾患治療薬などがあげられる。さらに直接治療効果を持つものだけでなく生理活性を示す物質あるいは生理活性を補助あるいは誘導するような物質であってもよく、例えばビタミンD<sub>3</sub>や疎水性のムラミルジペプチドに代表されるワクチンにおけるアジュバントなどがあげられる。

## 【0021】

また、水溶性とは、例えば第13改正日本薬局方（1996年）の表現でいうところの水に対する溶解性が、やや溶けにくい（溶質1gまたは1mLを溶かす

に要する溶媒量が30 mL以上100 mL未満)、あるいはやや溶けやすい(溶質1 gまたは1 mLを溶かすに要する溶媒量が10 mL以上30 mL未満)、あるいは溶けやすい(溶質1 gまたは1 mLを溶かすに要する溶媒量が1 mL以上10 mL未満)、あるいは極めて溶けやすい(溶質1 gまたは1 mLを溶かすに要する溶媒量が1 mL未満)性状をいう。

## 【0022】

水溶性物質の例としてはインターフェロン、インターロイキンなどのサイトカイン類、コロニー刺激因子、エリスロポエチンなどの造血因子類、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子、カルシトニン、黄体形成ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、インシュリンなどのホルモン類、ソマトメジン、神経成長因子、神経栄養因子、線維芽細胞成長因子、肝細胞増殖因子などの成長因子類、細胞接着因子、免疫抑制剤、アスパラギナーゼ、スーパーオキシドディスムターゼ、組織プラスミノゲン活性化因子、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼなどの酵素類、血液凝固第八因子などの血液凝固因子類、BMP (Bone Morphogenetic Protein)などの骨代謝関連蛋白、ヒトおよび/または動物用ワクチンとして使用される抗原類、アジュバント類、がん抗原、核酸類、抗体類、アドリアマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、フルオロウラシル、ペプロマイシン硫酸塩、ダウノルビシン塩酸塩、ハイドロキシウレア、ネオカルチノスタチン、シゾフィラン、エストラムスチンリン酸ナトリウム塩、カーボプラチン、ホスホマイシン、セフチオフルナトリウム塩、セフチオフル塩酸塩などの制癌剤、抗生物質、抗炎症剤およびアルキル化剤などが挙げられる。なお、ここでいうインターフェロンとは、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ その他のいずれのインターフェロンでも良く、またそれらの組み合わせでも良い。同様にインターロイキンはIL-1, IL-2, IL-3その他のいずれでも良く、コロニー刺激因子はmulti-CSF (多能性CSF)、GM-CSF (顆粒球-単球マクロファージCSF)、G-CSF (顆粒球CSF)、M-CSF (単球マクロファージCSF) その他のいずれでも良い。

## 【0023】

また不溶性とは、水に溶けない性状をいう。

## 【0024】

不溶性物質の例としては、ウイルスや細菌を含むワクチン類（生ワクチン、不活化ワクチン）などがあげられる。さらに直接治療効果を持つものだけでなく生理活性を示す物質あるいは生理活性を補助あるいは誘導するような物質であってもよく、例えば水酸化アルミニウムに代表されるワクチンにおけるアジュバントなどがあげられる。

## 【0025】

さらに製剤中には、生理学的に許容される安定化剤、可溶化剤、保存剤、無痛化剤などの添加物を加えても良い。また放出を制御するための添加物を加えても良い。これら添加物は、前記有効成分等を含有する粒子に添加物を含有させる場合にも含有させない場合にも担体等に含有させることができる。

## 【0026】

有効成分および炭酸塩を含有する粒子の作製方法として、例えば有効成分と炭酸塩（必要に応じて添加物）を含有する均一溶液とした後に乾燥して固体を得、必要に応じて粉碎や篩過を行う。ここでの乾燥は通常用いられる方法であれば何でも良いが代表的なものには、窒素やヘリウムや空気を用いた気流による乾燥、減圧乾燥、凍結乾燥、自然乾燥、造粒、スプレードライヤーによる噴霧乾燥などやそれらの組み合わせが挙げられる。有効成分および酸等の物質を含有する粒子の場合も同様の方法で作製できる。また有効成分を含有する粒子、炭酸塩を含有する粒子、および酸等の物質を含有する粒子をそれぞれ別の粒子として作製する場合も同様の方法を用いることができる。

## 【0027】

本発明の製剤の有効成分の放出速度は以下の因子によって制御することができる。即ち、1)炭酸塩および酸等の物質の種類や、2)炭酸塩と酸等の物質の量的な比率、3)有効成分等を含有する粒子およびその他の添加物の製剤中総含有率、4)有効成分等を含有する粒子およびその他の添加物の粒子の大きさ、などである。

炭酸塩および酸等の物質は、それぞれ強塩基性、強酸性である程、短期間に強力に二酸化炭素ガスを発生する。炭酸塩と酸等の物質の量的な比率は、塩基と酸等の物質の当量が等しい場合に最も効率よく二酸化炭素ガスを発生できる。また製剤中の有効成分等を含有する粒子および添加物の総量は実質的に担体中に分散

および成形が可能であれば特に制限はなく、用いる疎水性高分子素材によっても変化するが、有効成分等を含有する粒子および添加物の総量として製剤全体の70%重量%以下、好ましくは50%重量%以下、さらに好ましくは30%重量%以下で含有することができる。なお、有効成分の含有量は、種類、処置する疾患、その程度によって変動し得ることは当然である。さらに有効成分等を含有する粒子の粒子径は、これらの粒子が実質的に担体中に分散および成形が可能であれば特に制限はなく、用いる疎水性高分子素材によっても変化するが、例えば、1,700 $\mu\text{m}$ 以下、好ましくは500 $\mu\text{m}$ 以下、さらに好ましくは300 $\mu\text{m}$ 以下が挙げられる。有効成分が不溶性物質である場合は、有効成分等を含有する粒子の粒子径、用いる疎水性高分子の種類にもよるが、不溶性物質そのものの粒子径は50 $\mu\text{m}$ 以下、好ましくは20 $\mu\text{m}$ 以下、さらに好ましくは1 $\mu\text{m}$ 以下が挙げられる。

## 【0028】

本発明の製剤の形状は生体に安全に投与できれば何でもよく、具体的には円柱状、角柱状、楕円柱状、平板状、球状があげられる。注射針による投与を考えた場合、円柱状が好ましい。また柱状もしくは平板状の場合、製剤の側面を疎水性高分子のみからなる外層で被覆してもよい。その場合内層は1層であってもよく複数層であってもよい。複数層の内層を有する場合は、同心円を描く一重心形態を形成してよく、または断面に数個の内層が散在する多重心形態であってもよい。また、複数層の内層を有する製剤の場合、各々の内層中に同じ有効成分を含有してもよいし異なる有効成分を含有してもよい。具体的には公開特許公報平成7年第187994号に記載された形態などが挙げられる。

## 【0029】

本発明の製剤を製造するには、

(a) 有効成分を含有する粒子、炭酸塩を含有する粒子、および酸等の物質を含有する粒子、

(b) 有効成分および炭酸塩を含有する粒子、ならびに酸等の物質を含有する粒子、または

(c) 炭酸塩を含有する粒子、ならびに酸等の物質および有効成分を含有する粒

子

のいずれかの組み合わせからなる粉末を硬化前の疎水性高分子と混合してノズルを用いて押し出し成形する方法、鋳型成形する方法などがあげられる。硬化の方法はシリコーンなどのように重合反応を利用する方法、エチレンビニル酢酸共重合体などのように有機溶媒に溶解した後乾燥させる方法などがあげられる。外層を作製する場合は、内層と外層を別々に作製しても良いし、内層と外層を同時に作製しても良い。例えば、剤形が円柱状で一重心形態のものを製造する場合は、棒状の内層を作製し、次いでそれを外層物質を溶解した液によって被覆し乾燥する方法、あるいは外層物質で作製したチューブ内に別に作製した内層成分を挿入する方法、外層物質で作製したチューブ内で内層を成形する方法、ノズルを用いて内層と外層を同時に押し出し成形する方法などがあげられるが、これらに限定されるものではない。

【0030】

## 【実施例】

次に実施例および試験例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明の範囲がこれらに限定されるものではない。

【0031】

## 実施例 1

不溶性薬物のモデルである蛍光標識ラテックスビーズ (Polyscience社製、直径 $1\mu\text{m}$ ) を水で洗浄し、 $0.22\mu\text{m}$ のフィルターで濾取して減圧下で乾燥した。クエン酸 $100\text{mg}/\text{ml}$ 水溶液 $3.63\text{g}$ と蛍光標識ラテックスビーズ $60\text{mg}$ を混合し、凍結乾燥した。凍結乾燥ケーキを目開き $300\mu\text{m}$ の篩を通して粉末 1 を作製した。一方、炭酸水素ナトリウム粉末を目開き $300\mu\text{m}$ の篩を通して粉末 2 を作製した。サイラスティック (登録商標) メディカルグレード E T R エラストマー Q7-4750 A 成分 0.70g と同 B 成分 0.70g を混合した。混合後、速やかに上記粉末 1 の $282.25\text{mg}$ 、粉末 2 の $317.75\text{mg}$ を練合した。この練合物をシリンジに充填した。直径 $1.6\text{mm}$ のノズルより圧力をかけて押し出し、 $37^\circ\text{C}$ で 1 日静置して硬化させた。これを切断して円柱状の製剤 1 (製剤の長さ $10\text{mm}$ 、製剤の直径 $1.7\text{mm}$ ) を得た。

【0032】

## 実施例 2

蛍光標識ラテックスビーズ (Polyscience社製、直径 $20\mu\text{m}$ ) を水で洗浄し、 $0.22\mu\text{m}$ のフィルターで濾取して減圧下で乾燥した。クエン酸 $100\text{mg/ml}$ 水溶液 $3.63\text{g}$ と蛍光標識ラテックスビーズ $60\text{mg}$ を混合し、凍結乾燥した。凍結乾燥ケーキを目開き $300\mu\text{m}$ の篩を通して粉末 3 を作製した。サイラスティック (登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 A 成分 $0.70\text{g}$ と同 B 成分 $0.70\text{g}$ を混合した。混合後、速やかに上記粉末 3 の $282.25\text{mg}$ 、実施例 1 の粉末 2 の $317.75\text{mg}$ を練合した。この練合物をシリンジに充填した。直径 $1.6\text{mm}$ のノズルより圧力をかけて押し出し、 $37^\circ\text{C}$ で 1 日静置して硬化させた。これを切断して円柱状の製剤 2 (製剤の長さ $10\text{mm}$ 、製剤の直径 $1.7\text{mm}$ ) を得た。

【0033】

## 実施例 3

実施例 1 と同様の方法で、蛍光標識ラテックスビーズを含有するサイラスティックの練合物を調製し、シリンジに充填した。一方、サイラスティック (登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 A 成分 $50\text{g}$ と同 B 成分 $50\text{g}$ を混合し、別のシリンジに充填した。蛍光標識ラテックスビーズ含有サイラスティックを内側、サイラスティックのみを外側になるように、同心円状に配置された直径 $1.6\text{mm}$ と直径 $1.9\text{mm}$ のノズルより圧力をかけて押し出し、 $37^\circ\text{C}$ で 1 日静置して硬化させた。これを切断して円柱状の製剤 3 (製剤の長さ $10\text{mm}$ 、製剤の直径 $2\text{mm}$ 、内層の直径 $1.6\text{mm}$ ) を得た。

【0034】

## 参考例 1

サイラスティック (登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 A 成分 $0.98\text{g}$ と同 B 成分 $0.98\text{g}$ を混合した。混合後、速やかに蛍光標識ラテックスビーズ (Polyscience社製、直径 $1\mu\text{m}$ )  $40\text{mg}$ を練合した。この練合物をシリンジに充填した。直径 $1.6\text{mm}$ のノズルより圧力をかけて押し出し、 $37^\circ\text{C}$ で 1 日静置して硬化させた。これを切断して円柱状の参考製剤 1 (製剤の長さ $10\text{mm}$ 、製剤の直径 $1.7\text{mm}$ ) を得た。

【0035】

## 参考例 2

蛍光標識ラテックスビーズ (Polyscience社製、直径 $1\mu\text{m}$ ) を水で洗浄し、 $0.22\mu\text{m}$ のフィルターで濾取して減圧下で乾燥した。グリシン $100\text{mg/ml}$ 水溶液 $8.4\text{g}$ と蛍光標識ラテックスビーズ $60\text{mg}$ を混合し、凍結乾燥した。凍結乾燥ケーキを目開き $300\mu\text{m}$ の篩を通して粉末4を作製した。サイラスティック (登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 A 成分 $0.70\text{g}$ と同 B 成分 $0.70\text{g}$ を混合した。混合後、速やかに上記粉末4の $600\text{mg}$ を練合した。この練合物をシリンジに充填した。直径 $1.6\text{mm}$ のノズルより圧力をかけて押し出し、 $37^\circ\text{C}$ で1日静置して硬化させた。これを切断して円柱状の参考製剤2 (製剤の長さ $10\text{mm}$ 、製剤の直径 $1.7\text{mm}$ ) を得た。

【0036】

## 試験例 1

実施例1および2で作製した製剤1および2、参考例1および2で作製した参考製剤1および2をそれぞれ $0.1\%$ プルロニック、 $0.01\%$ アジ化ナトリウムを含有したリン酸緩衝液 (pH 7.4)  $2\text{ml}$ 中に入れて $37^\circ\text{C}$ でゆっくり振とうし、放出されるラテックスビーズ量を蛍光強度測定装置により測定し (励起波長 $485\text{nm}$ 、測定波長 $538\text{nm}$ )、累積放出率を求めた。結果を表1に示す。表1から明らかなように、参考製剤1および2は不溶性物質のモデルであるラテックスビーズの放出が認められなかったのに比較して、製剤1および2はラテックスビーズの放出を促進しており、本発明による効果が示された。

【0037】

【表1】

表1

製剤	15日間の放出量 ( $\mu\text{g/ml}$ )
製剤1	$32.4 \pm 0.8$
製剤2	$36.7 \pm 3.2$
参考製剤1	$0.0 \pm 0.0$



参考製剤 2

0.1±0.0

## 【0038】

## 実施例 4

粉碎し、目開き 212  $\mu$ m の篩を用いて篩過して得られたイベルメクチン 110 mg、炭酸水素ナトリウム 275 mg およびクエン酸 275 mg の各々の粉末を激しく混合した。得られた混合粉末の一部 600 mg とサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 A 成分 700 mg およびサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 B 成分 700 mg を混合し、内層成分とした。一方、サイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 A 成分 50 g およびサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 B 成分 50 g を混合し外層成分とした。こうして得られた内層成分および外層成分を、内層が外層によって同心円状に被覆されるように押し出し成形できる二重押し出し装置 (外側ノズルの内径 1.9 mm、内側ノズルの内径 1.6 mm) により押し出し成形し、37℃にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の製剤 4 を得た (製剤の長さ 5 mm、製剤の直径 1.9 mm、内層の直径 1.5 mm)。

## 【0039】

## 参考例 3

粉碎し、目開き 212  $\mu$ m の篩を用いて篩過して得られたイベルメクチン 150 mg およびショ糖 750 mg の各々の粉末を激しく混合した。得られた混合粉末の一部 600 mg とサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 A 成分 700 mg およびサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 B 成分 700 mg を混合し、内層成分とした。一方、サイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 A 成分 50 g およびサイラスティック (SILASTIC、登録商標) メディ

カルグレード ETR エラストマー Q 7-4 7 5 0 B 成分 5 0 g を混合し外層成分とした。こうして得られた内層成分および外層成分を、内層が外層によって同心円状に被覆されるように押し出し成形できる二重押し出し装置（外側ノズルの内径 1. 9 mm、内側ノズルの内径 1. 6 mm）により押し出し成形し、室温にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の参考製剤 3 を得た（製剤の長さ 5 mm、製剤の直径 2. 0 mm、内層の直径 1. 5 mm）。

【0 0 4 0】

## 試験例 2

実施例 4 にて製造した製剤 4 および参考例 3 で製造した参考製剤 3 をそれぞれマウスの皮下に投与した。測定日にエーテル麻酔下安楽死させ、投与されていた製剤を回収、メタノールにて溶出し、高速液体クロマトグラフィーにより定量することで、マウス皮下投与後の製剤中イベルメクチン残存率を求めた。残存率から放出率を求め、結果を図 1 に示した。

図 1 から明らかなように、参考製剤 3 に比較して製剤 4 ではイベルメクチンの放出が促進されており、本発明による効果が示された。

【0 0 4 1】

## 【発明の効果】

本発明の生体内埋め込み製剤は、製剤の内部から有効成分を押し出す力を物理的に発生させることにより、有効成分の放出速度の制御を行うことができる。本発明の製剤は有効成分の種類によらず適用可能であるが、特に難溶性物質や不溶性物質に対して有用である。

【0 0 4 2】

## 【図面の簡単な説明】

## 【図 1】

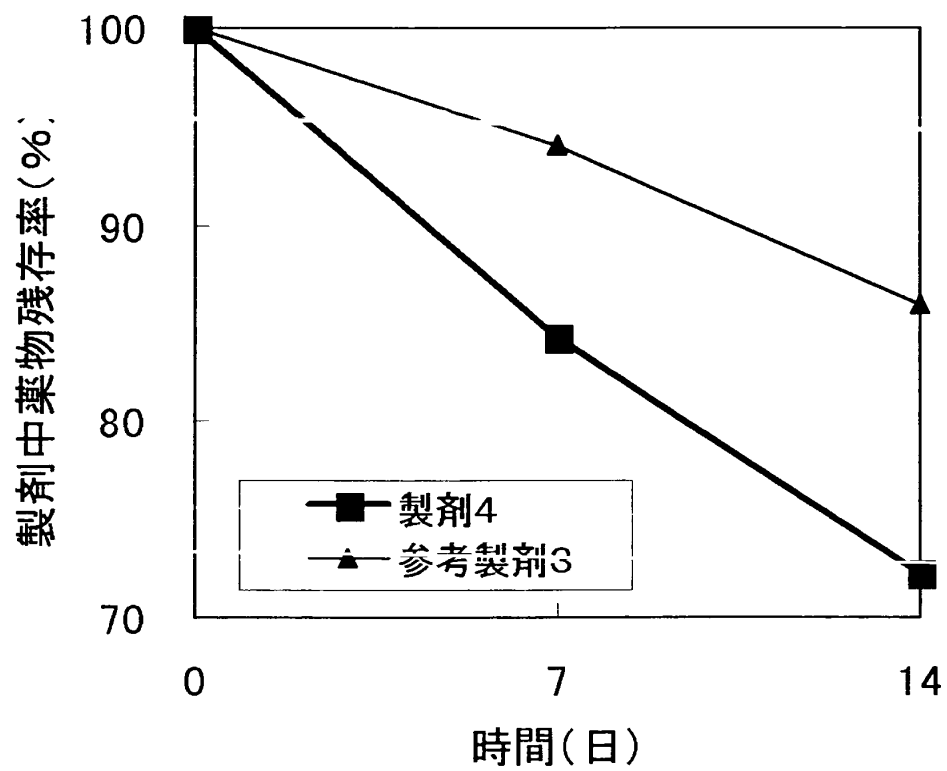
試験例 2 における、実施例 4 にて製造した製剤 4 および参考例 3 で製造した参考製剤 3 をそれぞれマウスの皮下に投与した際の製剤中イベルメクチン残存率の減少を示すグラフである。

【書類名】

図面

【図1】

図1



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 有効成分の放出速度の制御を行うことのできる新規な構成の生体内埋め込み製剤を提供する。

【解決手段】 疎水性高分子からなる担体中に、少なくとも次の（a）、（b）または（c）に示す組み合わせの粒子が分散してなる生体内埋め込み製剤；

（a）有効成分を含有する粒子、炭酸塩を含有する粒子、および該炭酸塩と水溶液中で反応して二酸化炭素を発生させる物質を含有する粒子、

（b）有効成分および炭酸塩を含有する粒子、ならびに該炭酸塩と水溶液中で反応して二酸化炭素を発生させる物質を含有する粒子、

（c）炭酸塩を含有する粒子、ならびに該炭酸塩と水溶液中で反応して二酸化炭素を発生させる物質および有効成分を含有する粒子。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第319108号
受付番号	59901097189
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成11年11月12日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年11月10日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000183370]

1. 変更年月日 1990年 8月 9日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号  
氏 名 住友製薬株式会社